

University of Groningen

Doe Het Zelfen Voor Gevorden

Harmsen, Martin C.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Harmsen, M. C. (2015). *Doe Het Zelfen Voor Gevorden*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Doe Het Zelfen Voor Gevorderden

Martin C. Harmsen

Doe Het Zelfen Voor Gevorden

Rede

uitgesproken bij het aanvaarden van
het ambt van hoogleraar in de
Regeneratieve Geneeskunde van het
Cardiovasculaire Systeem aan de
Faculteit der Medische Wetenschappen
van de Rijksuniversiteit Groningen

op 15 december 2015

door

Prof.Dr. M.C. Harmsen



“Wat me het meest verbaast bij de Westerse mens is dat hij zijn gezondheid opoffert om veel geld te verdienen. Vervolgens offert hij het geld weer op om zijn gezondheid te herstellen. En dan is hij weer zo bezorgd over de toekomst, dat hij niet geniet van het heden, met als gevolg dat hij niet in het heden, maar ook niet in de toekomst leeft. Hij leeft alsof hij nooit zal sterven en sterft terwijl hij nooit geleefd heeft”.

Dalai Lama

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde familie, vrienden, collega's en overige toehoorders,

Hart- en vaatziekten

Nederland telt ruim één miljoen patiënten die lijden aan hart- of vaatziekte. Hiervan overlijden elk jaar bijna veertigduizend patiënten, dat is circa een derde van alle sterfgevallen. Bij vrouwen is het dé belangrijkste doodsoorzaak. Elke dag worden ruim duizend mensen in een ziekenhuis opgenomen vanwege hart- of vaatziekten. We kennen allemaal de risicofactoren, zoals een zittende levensstijl, teveel en te vet eten, overmatige suikerconsumptie, obesitas, diabetes en roken. Vreemd genoeg rookt nog steeds ruim een kwart van onze bevolking. Voor jonge rokers betekent dit een zesmaal groter risico op hart- of vaatziekte. We doen ook maar weinig aan het inperken van de andere risicofactoren. Dat houdt in dat er voor de patiënten met hart- of vaatziekten onderzoek verricht moet worden naar de ontwikkeling van nieuwe therapieën. *Regenerative medicine* kan hier een bijdrage aan leveren.

Regeneratie

Als een salamander een poot kwijtraakt, dan groeit deze in een periode van enkele weken weer aan. Dat is voorwaar doe het zelve voor gevorderden. We rekenen salamanders tot de lagere diersoorten echter het regenereren van ledematen is een fenomeen waartoe zogenaamde hogere diersoorten, zoals de mens, niet in staat zijn. Re-generatie betekent letterlijk het opnieuw vormen, dat kan een ledemaat zoals een pootje zijn, maar als wij als mens ten gevolge van ziekte of veroudering, orgaanslijtage of orgaanschade oplopen, er is behoefte aan het opnieuw maken, het regenereren, van het orgaan. Re-generatie suggereert dat er ook *generatie*

(maken) bestaat. Het genereren van organismen zoals salamanders en de mens begint uiteraard vanuit de bevruchte eicel. Deze ene cel bevat de blauwdruk voor het genereren van een heel lichaam inclusief alle organen. Veel kennis voor reparatie en regeneratie van orgaanschade wordt dan ook gezocht in het leren begrijpen van de ontwikkeling van organen tijdens de embryogenese. De grote belangstelling voor stamcellen in de *regenerative medicine* vindt ten dele zijn oorsprong in de embryologie: alle weefsels en organen ontstaan uit voorlopercellen en stamcellen die uitrijpen, differentiëren, tot alle mogelijke cellen in het lichaam. Een deel van deze stamcellen blijft bestaan op specifieke plekken, zgn. niches, in het lichaam zoals in de darm, de huid, bindweefsel maar ook in de hersenen en in het hart. Soms is het ook mogelijk dat cellen een stapje terug doen, de-differentiëren, om vandaaruit het ontwikkelingsprogramma opnieuw op te starten. Dat is exact wat de salamander doet: op het weefselstompje dat achterblijft vormt zich een zgn. blastoom, een massa primitieve bindweefselachtige cellen dat afkomstig is van de achtergebleven cellen die de-differentiëren. Deze cellen lopen de blauwdruk van de poot na en regenereren de hele ledemaat, hetgeen allemaal door de bindweefselcellen van de huid, fibroblasten, wordt gecoördineerd. Helaas vormt de mens geen blastoom na schade en heeft de mens ook het vermogen verloren om de blauwdruk van orgaanontwikkeling te herhalen na de geboorte. Verderop zal duidelijk worden dat bindweefselcellen wel degelijk in staat zijn, in de vorm van mesenchymale stamcellen uit vet, om bij te dragen aan reparatie en regeneratie. Maar ook dat bindweefselcellen zoals myofibroblasten



juist de schade kunnen veroorzaken in de vorm van verlittekening van hart- en bloedvaten, zgn. fibrose.

Regenerative medicine

Om een beeld te kunnen vormen, hoe we regeneratie kunnen sturen, moeten we begrijpen hoe een weefsel is opgebouwd en hoe het wordt gevormd. Elk weefsel bestaat uit functionele cellen en bindweefsel. Het bindweefsel, in het bijzonder fibroblasten, maakt een zgn. extracellulaire matrix, een soort lijm die alles bij elkaar houdt. Vergelijk het met een huis, waarin de bakstenen de cellen vormen en de laag specie tussen de bakstenen, de extracellulaire matrix. Verder bevat het weefsel altijd bloedvaten voor toevoer van zuurstof en voedingsstoffen. In dit complexe geheel, kunnen cellen alleen hun werking uitvoeren, als ze instructies krijgen, met andere woorden als ze met elkaar kunnen communiceren, kunnen kletsen. Deze instructies bestaan uit uitgescheiden biochemische signaalfactoren, maar ook uit fysische factoren zoals rek- en trekkrachten als in het kloppende hart, maar ook de schuifspanning die door de bloedstroom op de bloedvaatwand wordt uitgeoefend. Daarover straks meer. Deze drie-eenheid van cellen, matrix en factoren is de drie-eenheid van de *regenerative medicine*: dit zijn de onderdelen die we kunnen manipuleren. Extracellulaire matrix kunnen we chemisch namaken en noemen we dan biomaterialen. Cellen kunnen stamcellen zijn die we met specifieke biochemische of fysische factoren kunnen laten uitrijpen tot volwassen weefselcellen zoals hartcellen en bloedvatcellen.

Regenerative medicine is het bieden van een helpende hand na orgaan- en weefselschade als het lichaam dat zelf niet, of onvoldoende aan kan: doe het zelf voor gevorderden. Dat kan bestaan uit het afgeven van stamcellen met behulp van biomaterialen, het *tissue-*

engineeren, oftewel het nabouwen, van stukjes herstelweefsel of uit het voorkomen of onderdrukken van chronische schadeprikkels die bijdragen aan verlittekening van hart of bloedvaten.

Mechanismen van hart- en vaatziekten

Het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor de behandeling van hart- en vaatziekten, vereist een grondige kennis van de ziekteprocessen en hun onderliggende moleculaire mechanismen. Het bloedvatensysteem is het leidingenstelsel en transportsysteem voor zuurstof, voedings- en afvalstoffen en voor alle bloedcellen, terwijl het hart het bloed door de vaten stuwt. De binnenkant van al onze bloedvaten is bedekt met zgn. endotheelcellen. Deze laag is slechts één cel dik. Endotheelcellen zijn poortwachters die regelen wat er doorgelaten wordt naar de onderliggende weefsels: of dat nu voedingsstoffen zijn of witte bloedcellen of zelfs medicijnen. De endotheelcellen zijn extreem belangrijk omdat ze bloeddruk, bloedstolling en ontsteking regelen. U zult begrijpen, dat met onze huidige Westerse levensstijl, deze endotheelcellen heel wat te verduren krijgen: veel vet, veel suiker, allerlei schadelijke stoffen die we inademen, al was het maar sigarettenrook. Gelukkig zijn endotheelcellen plastisch en flexibel, maar bij een chronische blootstelling aan slechte prikkels, kunnen ze hun werking geheel of gedeeltelijk verliezen, we spreken dan van *dysfunctioneel endotheel / endotheeldysfunctie*.

Ontstaan van vaatziekte

Al in onze jeugd kan het gebeuren, dat vet dat we binnenkrijgen, niet onderhuids wordt opgeslagen, maar op bepaalde plekken in de wand van slagaders. Dit vet ondergaat chemische veranderingen en veroorzaakt een chronische ontsteking, die zich kan ontwikkelen tot een zgn. atherosclerotische plaque. De



ontstekingscellen in die plaque beïnvloeden ook het endotheel dat hierdoor dysfunctioneel wordt. Onderzoek, dat in mijn groep is uitgevoerd door twee veelbelovende carrièreonderzoekers, Jan-Renier Moonen en Guido Krenning, heeft aangetoond, dat endotheeldysfunctie in zijn ergste vorm een proces van verlittekening kan veroorzaken: de endotheelcellen verliezen hun functie en verworden tot bindweefselachtige cellen, zgn. myofibroblasten, dezelfde cellen die we in littekens aantreffen. Dit proces, dat endotheel-naar-mesenchymtransitie heet, draagt bij aan de verdikking van de slagaderwand zoals die optreedt bij o.a. atherosclerose. Het probleem bij de verdikking van de slagaderwand is niet alleen dat er meer spiercel-achtige cellen komen ten gevolge van overmatige celdeling, maar ook dat deze cellen veel, te veel, extracellulaire matrix zoals collageen, uitscheiden. Hierdoor verstijft de wand van de slagader. Atherosclerotische vernauwing van de aorta veroorzaakt een verhoogde belasting van het hart, dat ineens sterker moet pompen, immers moet het bloed door een kleiner gaatje geduwd worden. Het zet een serie onomkeerbare veranderingen in de hartspeer in gang zoals een versterkte verbindweefseling oftewel fibrose, maar ook een dilatatie, verwijding van het hart, hetgeen tot functieverlies leidt. Anderzijds, als in een kransvat van het hart plaques onstabiel worden en stukgaan veroorzaakt dit een bloedstolsel. Dat is het begin van een hartaanval, een myocardinfarct. Daarover later meer.

Ingebouwde beschermingsmechanismen tegen endotheeldysfunctie

Vaatverdikkingen, in het bijzonder atherosclerotische plaques, vormen zich in slagaders vooral op plekken waar de bloedstroom is verstoord – bijvoorbeeld in de buurt van vaataftakkingen. Deze

ongewenste wervelingen zijn te vergelijken met de draaikolken in de buurt van kribben in een rivier. De afwezigheid van een strakke bloedstroom langs de vaatwand lijkt dus endotheeldysfunctie in de handen te werken. De oplossing om deze dysfunctie tegen te gaan, moeten we dus zoeken in het normale stromingsgebied en de biochemische signaleringsmechanismen die deze fysische krachten van de bloedstroom in de endotheelcellen aanzetten. Ons onderzoek heeft aangetoond dat de schuifspanning, in het Engels *shear stress*, die wordt uitgeoefend op de endotheelcel, wordt omgezet in biochemische signalen. In het bijzonder is er één enzym, dat ERK5 heet, dat door *shear stress* wordt geactiveerd en op zijn beurt een aantal signaleringsroutes activeert die endotheeldysfunctie tegengaan. De activatie van ERK5 voorkomt endotheel-naar-mesenchymtransitie en hiermee vaatverstijving. In de correcte omgeving, kunnen endotheelcellen het dus zelf doen. Ons huidige onderzoek richt zich op het vinden van geneesmiddelen die ERK5 kunnen activeren, met name in gebieden met verstoorde bloedstroom, waar dus plaquevormingsrisico bestaat. Interessant in deze context is dat Guido Krenning een groot aantal zgn. epigenetische factoren, microRNA's, heeft geïdentificeerd die allemaal aangrijpen op signaleringsroutes die enerzijds dysfunctie in de hand werken en anderzijds ERK5 stimuleren en dus veelbelovend zijn voor het ingrijpen in dit type vaatziekte. Het blijkt dat bij veroudering van endotheelcellen, deze sterk genegen zijn tot mesenchymtransitie, maar dat dit ook met activatie van ERK5 is tegen te gaan. Helaas, bleek ERK5 activatie niet voldoende om andere negatieve gevolgen van veroudering te onderdrukken, zoals ontsteking.



Hartaanvallen

Zoals eerder gememoreerd kan een verstopt kransvat aanleiding zijn tot een myocardinfarct. Hierdoor stagneert de doorbloeding en sterft een deel van de hartspier af. De dode hartspiercellen, worden helaas niet meer aangevuld aangezien deze kort na de geboorte hun delingsvermogen grotendeels hebben verloren. Ofschoon het mogelijk is, om uit stamcellen hartspiercellen te maken is dit nog ver van klinische toepassing. Het hart kan overigens een beetje doe het zelve, want roept na een infarct hulptroepen in: dit zijn macrofagen, witte bloedcellen, die de dode cellen opruimen en zorgen ook voor een adequate wondheling. Hiertoe worden bindweefselcellen, fibroblasten, aangezet tot deling en differentiatie tot myofibroblasten. Deze myofibroblasten trekken de wond samen en scheiden collageen uit, vezelachtig eiwit met een hoge treksterkte, en vormen zo een sterk litteken dat het gat opvult dat was ontstaan. Het voorkomt dat de hartwand scheurt, maar het is ook stug en maakt de hartwand onbeweeglijk. Zie hier de paradox: myofibroblasten zijn essentieel voor wondheling, echter een overschot of overactiviteit van deze cellen veroorzaakt verlittekening van hart of vaten. Veel later na een myocardinfarct treedt ook nog ongewenste extra verlittekening van de hartwand op, waardoor deze op termijn zijn functie verliest oftewel hartfalen zich ontwikkelt. Deze slechte zgn. '*re-modeling*' zouden we graag tegengaan en het lijkt er op dat dit met bepaalde **stamcellen** mogelijk is.

Stamcellen

Stamcellen zijn onopgevoede, naïeve, cellen die zich niet bewust zijn van hun toekomst – ze moeten, als waren het kinderen, nog enige opvoeding ondergaan, ze moeten nog een en ander leren om tot volwassen functionele cellen uit te rijpen. Het zijn miraculeuze cellen: tijdens de embryogenese, zorgen deze

ongedefinieerde cellen voor de aanleg van alle weefsels. Al onze organen bevatten stamcellen, zelfs het hart. Helaas hebben hartstamcellen een te geringe potentie om het hart na een myocardinfarct te kunnen regenereren. Bij dit doe het zelve is een steuntje in de rug vereist.

Een fantastische bron van stamcellen is onderhuids vet, zoals we dat meedragen op de buik en heupen. Vrijwel niemand vindt het erg om voor het goede doel wat vet kwijt te raken. Vetweefsel bestaat uit twee componenten: het grootste deel van het volume wordt ingenomen door vetcellen, deze worden bijeengehouden door de zgn. stromale vasculaire fractie. De fractie bevat bindweefsel, extracellulaire matrix en bloedvaten. Een deel van de steuncellen in deze bloedvaten vormt de oorsprong van vetstamcellen ook ADSC genoemd (*Adipose-Derived Stem/Stromal Cells*). Als vet met enzymen uit elkaar wordt gehaald en de cellen in kweek worden gebracht, dan zijn het de ADSC die hechten en delen. De afgelopen jaren is uit ons eigen onderzoek en dat van anderen, gebleken dat gekweekte ADSC vele instructieve factoren maken, zoals groeifactoren, ontstekingsremmende factoren en extracellulaire matrix: kortom alles dat nodig is voor weefselregeneratie. We hebben aangetoond dat deze uitgescheiden instructieve factoren, de deling van hartspiercellen kan versterken, terwijl ze ook de vorming van nieuwe bloedvaten in het hart mogelijk maken. Ze kunnen zich zelfs aan nieuwgevormde vaatjes hechten en deze stabiliseren, een toepassing die van belang wordt voor de behandeling van diabetische oogziekte, maar dit terzijde en nog toekomstmuziek. ADSC lijken dus ideale cellen om de *re-modeling* van het hart na een myocardinfarct te verbeteren.

Clinici hebben jarenlang geprobeerd om patiënt-eigen stamcellen in het hart in te spuiten na myocardinfarct, maar



constateerden telkenmale dat de stamcellen niet in het hart achterbleven maar in plaats daarvan terechtkwamen in met name de longen. In ons consortium ICARUS, een publiek-private samenwerking tussen het UMCG, het AMC, Fujifilm en de Hartstichting, hebben we gewerkt aan de ontwikkeling van microscopisch kleine injecteerbare en biologisch afbreekbare collageen bolletjes die als drager van ADSC fungeren voor afgifte in het zieke hart. Dit doe het zelf bleek geen eenvoudige zaak. We richten nu onze pijlen op het afgeven van ADSC in het hart door ze op te sluiten in een injecteerbare gel, zoals deze is ontwikkeld door een spin-off bedrijf van de universiteit, NanoFM en testen we in samenwerking met het hartinstituut in São Paulo in ratten en varkens.

Naast instructie, kunnen we ADSC ook gebruiken voor constructie: bijvoorbeeld zijn we een heel eind op weg om met ADSC bioartificiële bloedvaten, zeg maar levende kunstvaten, te maken, in samenwerking met de universiteit Twente. Ook onderzoeken we op fundamenteel niveau hoe we via oppervlakteaanpassing van materialen, ADSC in bloedvatcellen kunnen laten differentiëren.

Ook voor de behandeling van aneurysma's, langzaam ontwikkelende, maar potentieel levensbedreigende verwijdingen van slagaders, blijken ADSC een sterk wapen te zijn. Het bleek dat het door Fujifilm gefabriceerde collageen in de vorm van dunne matjes, zeg maar pleisters, een uitstekende manier was om ADSC af te geven aan aneurysma's die we in ratten hadden opgewekt. Het voorkwam dat aneurysma's zich verder konden ontwikkelen. We hopen deze technologie in de komende jaren verder uit te werken richting klinische toepassing. In samenwerking met de universiteit van Antioquia in Medellín, Colombia zijn we doende om biologisch afbreekbare metalen stents te maken om

ADSC af te geven voor behandeling van vaatproblemen.

Bindweefselcellen, als resultaat van endotheeldysfunctie kunnen dus bijdragen aan weefselschade, maar indien afkomstig uit bijvoorbeeld vet, kunnen ze helpen weefselschade op te lossen. Toekomstig onderzoek onder andere in onze groep, zal leren hoe we de balans de goede kant op kunnen tippen.

De kracht van vet

Het is duidelijk dat vet een krachtig medicijn kan zijn. Chirurgen gebruiken vet vaak om holtes op te vullen, zoals die bijvoorbeeld ontstaan ten gevolge van trauma of verwijdering van tumoren bijvoorbeeld uit de kaak. Een interessante bijkomstigheid van deze zgn. *lipofilling*, is dat de operatielittekens ook lijken te verdwijnen. Dit betekent met andere woorden dat vet componenten bevat met een anti-litteken werking, een anti-fibrotische werking dus. Dat biedt perspectief voor de toekomstige behandeling van hart- en vaatziekten, waarin die verlitening zoveel ellende veroorzaakt. We verwachten dat met het bestuderen van de anti-litteken werking van vet op de huid, we een vinger achter het moleculaire mechanisme kunnen krijgen ten behoeve van toepassing van het verminderen van bloedvatverstijving, alsmede verlitening van het hart. We hebben al aangetoond, dat instructieve factoren uitgescheiden door ADSC de differentiatie van fibroblasten naar myofibroblasten tegen te gaan. We kunnen dus in een kweekvaatje de vorming van *bad guys* remmen. Dat is een eerste kleine stap op een lange weg.

Maar wie had ooit kunnen bedenken dat doe het zelf met vet zo'n belangrijke klinische consequentie zou hebben?



Regenerative medicine - funding

Het *regenerative medicine* onderzoek is bij uitstek multi- en interdisciplinair van aard, een smeltkroes van kliniek, basaal onderzoek en industrie. In feite een mooi voorbeeld van *triple B: from Bed to Bench and Back* – het ontrafelen van een ongeneeslijke ziekte middels fundamenteel onderzoek, hieruit de mogelijke vertaalslag naar therapieën maken en deze, na bescherming middels patenten, in samenwerking met industriële partners tot een product brengen waarmee patiënten kunnen worden genezen. Dat is voorwaar geen sinecure en het vereist een goede communicatie waarin we o.a. elkaars taal moeten leren spreken. In tegenstelling tot het archetype onderzoeker met een nauwe onderzoeksfocus, is de *regenerative medicine* onderzoeker een vertaler en integrator van fundamentele kennis. Het is een alleskenner, zij met een wellicht oppervlakkiger begrip van het diepe fundament. De vertaalslag is in de afgelopen jaren mogelijk geworden in diverse publiek-private consortia zoals, DPTE – het *Dutch Platform for Tissue Engineering*, BMM – *BioMedical Materials*, TeRM – *Translational Excellence in Regenerative Medicine* en NIRM – het *Netherlands Institute for Regenerative Medicine*.

Er gaat niets boven Groningen, maar onder Groningen zat lange tijd de kurk waarop ons onderzoek financieel op dreef. Echter, deze onderzoeksgelden bleken bijna net zo vluchtig als het aardgas in de bodem. En zoals het uitputten van de gasbel aardbevingen veroorzaakt, zo levert de terugloop in aardgasbaten die in onderzoek werden geïnvesteerd, ook veel opschudding. Onze overheid streeft naar een positie van Nederland bij de top-vijf kennislanden van de wereld, maar hoort helaas niet bij de top-vijf kennisinvesteerders. Er heerst een investeringsangst. Krap iets meer dan

één procent van het bruto nationaal product wordt aan onderzoek besteedt, terwijl dat in de ons omringende landen minstens driemaal zoveel is. Gelukkig zijn onderzoekers van nature creatief en inventief, echter kan ik me niet aan de indruk onttrekken dat het voor jonge onderzoekers frustrerend moet zijn om zeer goede VENI of VIDI onderzoeksaanvragen in te dienen bij NWO, terwijl het honoreringspercentage minder dan vijf procent is. Hoe anders is dat in Duitsland en Israël, waar, zoals collega Borst in NRC schreef, dit op meer dan dertig procent ligt. Ik denk dat we meer tijd moeten overhouden voor het uitvoeren van onderzoek, in plaats van tijd te moeten besteden aan aanvragen.

Internationalisering is van vitaal belang, omdat het culturen en denkwijzen bij elkaar brengt en synergistisch werkt. De Universiteit en Medische Faculteit hebben jaren geleden al op de terugloop in subsidiegelden geanticipeerd en een sterk internationaliseringsbeleid gemaakt. Niet alleen met Amerikaanse en Europese topuniversiteiten, maar ook in het opzetten van researchcontacten en –contracten uiteenlopend van Azië tot Latijns-Amerika. Bijvoorbeeld, het *Ciência sem fronteiras* programma, het wetenschap zonder grenzen programma, van de Braziliaanse overheid met daarin honderdduizend beurzen, biedt ons de mogelijkheid om gezamenlijke promotietrajecten te starten met instituten die complementair zijn. Ik prijs me gelukkig met een *visiting scientist fellowship* in dit programma, dat het me mogelijk maakt elk jaar, onderzoek te verrichten in het hartinstituut in São Paulo, dat qua patiëntenpopulatie alsmede mogelijkheden voor proefdieronderzoek zijn weerga niet kent in Nederland.

In zijn algemeenheid waarborgt het internationale Sandwich PhD programma binnen het UMCG, de continuering van onderzoek in tijden dat subsidies zwaar bevochten zijn.



Carrièreperspectief

Van de grote aantallen afstudeerders en gepromoveerden in het biomedisch veld, kan slechts een zeer beperkt deel een carrière in de wetenschap maken. Het lot van de rest is niet goed geregeld. Binnen het dagelijks bestuur van de FEDERA, de federatie van biomedische verenigingen in Nederland, hebben we daarom HEDERA (symbool voor de klimop) opgericht – een platform en discussiepartner dat zich bezighoudt met het ontwikkelen van beleid en advies naar hogere gremia zoals ZonMW, om tot een adequaat landelijk carrièrebeleid te komen. Het kan en mag niet zo zijn dat onderzoekers die niet in de wetenschap verder gaan, gezien worden als verliezers en verloren zijn. We hebben de gezamenlijke verantwoordelijkheid om, zowel in de studie als in promotietrajecten carrièreperspectief in te bouwen, opdat studenten en promovendi zich breder ontwikkelen en een gewogen carrièrekeus kunnen maken. De term *scientific waste* wordt veel gebezigd, in weliswaar een andere context, maar we moeten er zorg voor dragen dat de mensen in de wetenschap niet verworden tot *waste of science*. Een dergelijke aanpak laat zich uiteraard niet verpakken in verplichte cursussen, maar vereist een *mindshift* bij de veelal puur op wetenschap gerichte supervisors en promotores. We moeten rekening houden met de mens achter de jonge onderzoeker en carrière-ontwikkeling adequaat monitoren en mentoren, opdat talent niet verloren gaat.

We moeten het carrièreperspectief boven doe het zelfden voor gevorderden uittillen.

Maatschappelijk belang

In de aankomende wetenschappelijke toetsing van de *graduate school medical sciences* is maatschappelijke relevantie een belangrijk onderdeel. De maatschappij is voor veel onderzoekers een gegeven dat buiten hun *comfort zone* ligt. Echter, is het ook te eenvoudig om

onderzoekers te laten verantwoorden voor uitgeven van gemeenschapsgeld: dat suggereert dat onderzoek economisch rendabel zou moeten zijn. Dat is ongewenst korte termijn rendementsdenken. Het is belangrijk om in gesprek te gaan met vertegenwoordigers uit de maatschappij en te vertellen wat we aan het doen zijn. Dit, mede om *input* te krijgen waar we nieuw of vernieuwend onderzoek op kunnen baseren.

De Hartstichting heeft met diverse initiatieven en hun eindgebruikerscommissie het voortouw genomen in het cardiovasculaire veld. Maar er zijn natuurlijk veel meer mogelijkheden zoals kranten-, radio- en televisieinterviews, Twitter, Facebook, LinkedIn, Bessensap, publiekslezingen, Discoverytrucks, lessen op scholen en vele andere gremia, welke allemaal voor het grijpen liggen om in contact te komen en vruchtbaar te interacteren met de ‘maatschappij’.

Maatschappelijke relevantie genereren is nu nog vooral doe het zelfden voor gevorderden.

Onderwijs

Dat brengt me tenslotte bij onderwijs. Het is een groot voorrecht om onderzoek te mogen uitvoeren: de vrijheid is groot en faciliteert de creativiteit die nodig is om nieuwe ontdekkingen te doen. Maar het is een even groot voorrecht om de verworven kennis om te zetten door te geven in het onderwijs en om jonge mensen te enthousiasmeren voor de wetenschap.

In een tijdperk waar angst voor economische recessie en terroristische aanslagen hoogtij vieren, wordt te vaak een korte-termijnbeleid gevoerd. Echter, met een goed onderwijssysteem, waarin we ons niet alleen richten op kennis stampen, maar ook op persoonlijke ontwikkeling zoals het verkrijgen van zelfredzaamheid, onafhankelijkheid en



onbaatzuchtigheid, dan volgen de economie, onderzoek en als gevolg hiervan goede gezondheidszorg vanzelf. De universiteit is een instituut voor onderwijs en onderzoek. Onderwijs, met andere woorden, het opleiden van ons aanstormend talent, lijkt soms gecompromitteerd te worden door onze eeuwige drang naar het invullen van onderzoeksprestatie lijstjes. Om de *regenerative medicine* ook in de toekomst te waarborgen binnen onze Universiteit en het UMCG, hebben we de afgelopen jaren een curriculum opgezet binnen de Biomedische Wetenschappen en Biomedische Technologie en sinds vorig jaar ook binnen Geneeskunde. Het strekt zich uit van het eerste jaar via de Bachelor tot in de Master fase. Het is mijn droom, om net als we in het lab biologen en dokters laten samenwerken, ook in de opleiding als studenten uit verschillende studierichtingen bij elkaar te zetten in het kader van *Regenerative Medicine*.

De uitvoering van onderwijs staat in het Life Sciences zowel als het Geneeskunde curriculum behoorlijk onder tijdsdruk: cursussen zijn momenteel korter dan het aantal uren dat ze moeten omvatten, terwijl studenten geen kans meer krijgen om de kennis te laten beklijven. Het kortetermijngeheugen maakt overuren, helaas is al deze kennis vluchtig en snel verdwenen. Ik wil een lans breken voor verbetering van het onderwijs naar kleinschaliger vormen die bijvoorbeeld over langere periodes worden uitgesmeerd.

Dit genereert ook een hogere kwaliteit aspirant AIO's en promovendi.

Er is gelukkig een kentering in gang gezet in de vorm van de *flipped classroom*. Hierin werken de studenten in kleine groepen aan een vraagstelling en presenteren dit aan elkaar, waarbij de docent als een mediator het proces controleert en hiaten in de kennis aanvult. Voor de studenten en docenten is deze vorm van kleinschalig onderwijs

een vorm van doe het zelf voor gevorderden, die ze overigens hogelijk waarderen. Als we onderwijs en onderzoek goed in balans houden met een duidelijk zicht op carrièreontwikkeling kan Nederland aansluiten of blijven aansluiten bij de top van de wereld.

Leden van het College van Bestuur, zeer geachte aanwezigen ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat *regenerative medicine* een vak voor de gevorderde doe het zelf is en vele mogelijkheden biedt om de ruim één miljoen hart- of vaatpatienten een hart onder de riem te steken.

Ik heb gezegd.





Martin C. Harmsen
Cardiovascular Regenerative Medicine Research Group
Department of Pathology and Medical Biology
University Medical Center Groningen
Hanzeplein 1
9765 CH Groningen

m.c.harmsen@umcg.nl

www.cavarem.eu

